

ID: 2014-01-1276-A-3292

Оригинальная статья

Фомкин Р.Н., Попков В.М., Блюмберг Б.И., Седова Л.Н., Абрамова Э.П.

Возможности конвергентной цветовой доплерографии в диагностике и стадировании рака простаты*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии***Введение**

Рак предстательной железы в настоящее время является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных заболеваний у мужчин. Ранняя диагностика РПЖ в последнее десятилетие приобрела особую актуальность вследствие неуклонного роста заболеваемости [1]. Выявление рака предстательной железы на ранних стадиях и оценка распространенности опухолевого процесса является актуальной проблемой, т.к. определяет выбор оптимальной тактики лечения [2]. Распространение опухолевого процесса за пределы предстательной железы и особенно вовлечение семенных пузырьков в процесс ухудшает прогноз заболевания [3]. По-прежнему остается проблема занижения реальной степени распространения опухолевого процесса во время клинического обследования. Современная лучевая диагностика рака предстательной железы получила дальнейшее развитие в связи с внедрением новых методов визуализации. Важным является не только обнаружение патологического очага в предстательной железе, но и его дифференциация, определение распространенности опухолевого процесса [4]. Методика доплеровского сканирования стала доступной, а последние исследования показывают ее ближайшие перспективы в улучшении качества локального стадирования [5].

Цель исследования: определить возможности трансректального энергетического доплеровского исследования в дифференциальной диагностике локализованных и местно-распространенных форм рака простаты.

Материал и методы

Объектом исследования явились 50 мужчин с подозрением на злокачественное поражение простаты. Средний возраст пациентов составил $66,3 \pm 5,83$ года (от 46 лет до 81 года). Проведена сравнительная оценка стадирования с помощью доплеровского картирования и стандартных методов исследования, таких как ПРИ, ТРУЗИ.

Пальцевое ректальное исследование (ПРИ) проводилось не ранее чем за 7 дней до определения уровня сывороточного ПСА или после выполнения теста. В процессе ПРИ ПЖ проводилась оценка ее формы, размеров, консистенции, границ, симметричности, чувствительности и выраженности междолевой борозды. При выявлении очагов уплотнения в органе указывались их размеры и локализация. К патогномичным признакам РПЖ относили диффузное или локальное уплотнение, бугристые контуры, асимметрию железы, неподвижность железы или фиксированность слизистой прямой кишки. Локализацию указанных патологических изменений ПЖ, выявленных при пальпаторном методе, отмечали в базе данных согласно разработанной схеме, в которой ПЖ была разделена на правую и левую доли, а каждая доля, в свою очередь, была подразделена на 3 зоны: базальный отдел, центральный отдел и апокальный отдел. Определение уровня сывороточного ПСА проводилось до выполнения физикального исследования органа или не ранее 7 дней после пальпации либо любого другого механического воздействия на ПЖ.

Всем пациентам выполнялось ТРУЗИ с использованием двухплоскостного датчика с частотой 7,5 МГц. В процессе исследования изучались форма, размеры, эхоструктура тканей железы. По результатам ТРУЗИ к признакам, наиболее часто указывающим на присутствие РПЖ, относили наличие патологического гипоэхогенного (смешанной эхогенности) фокуса в периферической части железы, появление которого нельзя было объяснить другими факторами (сосудистые структуры, нормальные анатомические зоны, кисты, артефакты), и/или асимметрию периферической части. Наличие гипоэхогенного фокуса в центральной части железы (зона гиперплазии) принимали во внимание при сопутствующей асимметрии переходной зоны и/или нарушении в этом месте целостности хирургической капсулы, и/или пальпации данного узла. К признакам распространения опухоли за пределы ПЖ относили отсутствие видимой границы между опухолью и капсулой железы, взбухание капсулы железы в месте расположения опухоли, а также нечеткость границы или контуров железы в месте расположения опухоли. Для дифференцирования локализованного и местно-распространенного РПЖ проводилось изучение состояния структуры перипростатической жировой клетчатки и СП. Руководствовались тем, что при выходе опухолевого процесса за пределы капсулы отмечаются неоднородность и прерывистость контура перипростатической клетчатки, деформация, смещение или отсутствие изображения СП.

Мы объединили данные ПРИ и ТРУЗИ для дифференцирования локализованной и местно-распространенной форм заболевания следующим образом. При выявлении с помощью ПРИ таких признаков, как очаг каменистой плотности с нечетким контуром и бугристой поверхностью железы, этим случаям присваивали отметку «1», при отсутствии данных изменений – отметку «0». Если при ТРУЗИ во фронтальной плоскости в периферической зоне ПЖ определялись участки гипоэхогенной структуры с очевидным контактом с капсулой и отсутствием видимой границы между ним и капсулой (с или без других признаков выхода опухоли за пределы), то эти случаи также получали отметку «1», а при отсутствии такой картины – соответственно отметку «0». В итоге, наличие хотя бы одной отметки «1» по результатам ПРИ и ТРУЗИ означало местно-распространенный процесс РПЖ. К локализованным процессам относили только те случаи, когда по обоим признакам ставилась отметка «0».

Всем больным для морфологической верификации диагноза была произведена трансректальная мультифокальная биопсия простаты под ультразвуковым наведением. Датчик вводился в прямую кишку после предварительного ПРИ. Вначале производилось ТРУЗИ ПЖ и СП. Решение о количестве биопсийных вколов принималось на основании объема ПЖ и возраста пациента. При наличии гипоэхогенных очагов дополнительно выполнялась прямая прицельная биопсия подозрительных участков. Как правило, два дополнительных вкола на участок. Количество вколов составляло от 6 до 15 столбиков преимущественно из периферической зоны, а также осуществлялось взятие столбиков ткани из участков с пальпаторными или ультразвуковыми изменениями. Столбики маркировались в соответствии с долей железы и локализацией вкола в пределах доли (рис. 1).

Конвергентная цветовая доплерография (ЦДК+ЭД) ПЖ проводилась трансректальным доступом с использованием двух аппаратов: Medison CD SA 9900 и Esaote MyLab 15/20. Исследование начиналось с предварительного исследования ПЖ с применением серой ультразвуковой шкалы, во время которого оценивались форма, размеры, эхоструктура тканей, зональная

анатомия железы. Затем датчик переводился в режим ЦДК+ЭД. Все изменения гемомикроциркуляторного русла с усилением плотности сосудистого рисунка и образованием пятна гиперваскуляризации от 5 мм и более, располагающиеся в периферической зоне ПЖ, трактовались как очаги гиперваскуляризации, характерные для РПЖ (рис. 2).

Во время трансректальной доплерографии ПЖ в 2-х проекциях для топирования патологических изменений производилось картирование органа на зоны. Это означало, что вначале ПЖ, вне зависимости от объема, в соответствии с общепринятой схемой делилась на правую и левую доли (рис. 3).

Таким образом, в ПЖ выделялось 6 зон: зона № 1 – базальный отдел правой доли, зона № 2 – центральный отдел правой доли, зона № 3 – апикальный отдел правой доли, зона № 4 – базальный отдел левой доли, зона № 5 – центральный отдел левой доли, зона № 6 – апикальный отдел левой доли. При ЦДК+ЭД оценивались участки гиперваскуляризации во фронтальной и сагиттальной плоскостях сканирования. Фиксировались локализация подозрительных участков, их линейные максимальные размеры в сагиттальной (продольный размер, ему присвоен код L1) и фронтальной (высота и ширина, с кодами L2 и L3 соответственно) плоскостях в миллиметрах. Затем во фронтальной плоскости оценивалось наличие контакта подозрительного участка с капсулой ПЖ, и при его наличии определялась протяженность в миллиметрах.

Затем каждая доля ПЖ в сагиттальной плоскости разделялась на 3 отдела: базальный, центральный и апикальный (рис. 4).

Так как морфометрия сосудов микроциркуляторного русла ПЖ, особенно в периферических отделах железы, где привычно выявляется РПЖ, с помощью ЦДК крайне затруднительна из-за проблемы четкого позиционирования окна контрольного объема и выставления угла направления доплеровского сканирования, мы проводили только качественную оценку данных ЭДК на основе выявления участков гиперваскуляризации в периферической зоне ПЖ.

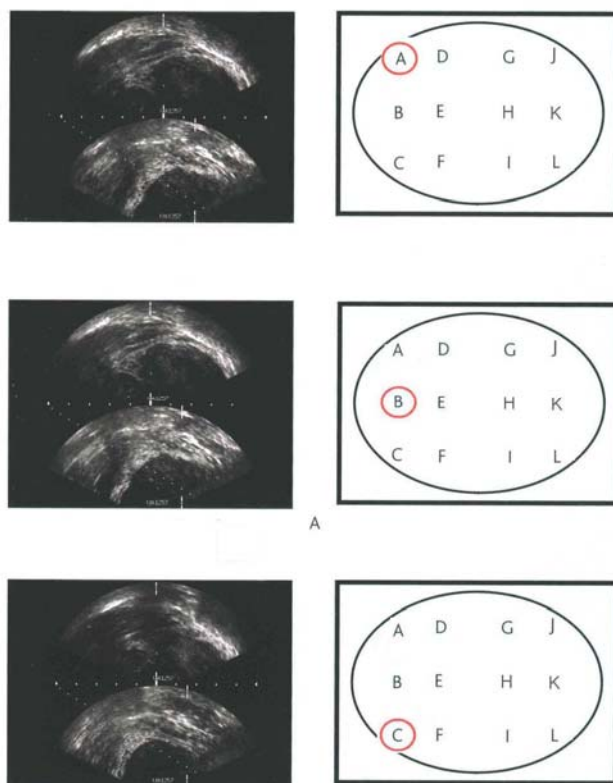


Рис. 1. Схема топирования биопсийных вколов ПЖ под ультразвуковым наведением

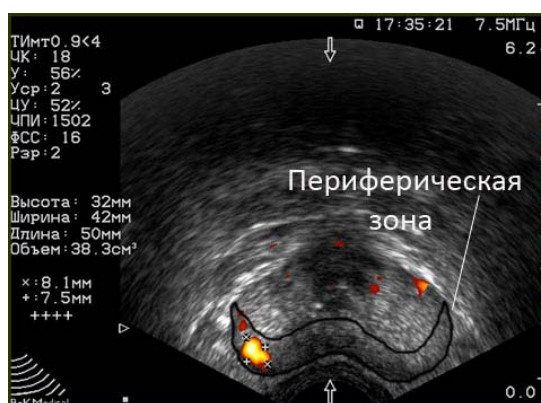


Рис. 2. Участок гиперваскуляризации в правой доле ПЖ

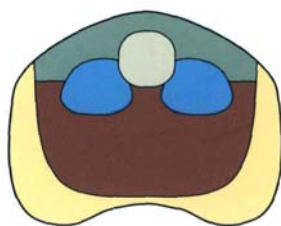


Рис. 3. Схематичный фронтальный срез ПЖ: R - правая доля, L – левая доля

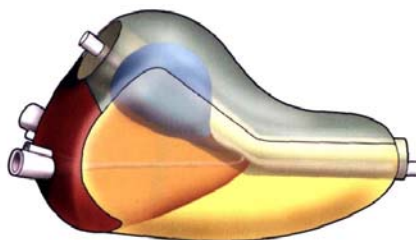


Рис. 4. Схематичный сагиттальный срез ПЖ: БО – базальный отдел, ЦО – центральный отдел, АО – апикальный отдел

Планирование и статистическая обработка результатов исследования

Аналізу подвергались следующие показатели: возраст, уровень сывороточного ПСА, данные ПРИ, объем ПЖ по данным ТРУЗИ, сумма Глисона при биопсии, наличие перинеуральной инвазии и 7 основных признаков доплеровского картирования ПЖ (наличие участка гипернеоваскуляризации, количество таких участков в железе, 3 размера участка в разных плоскостях, его связь и протяженность контакта с капсулой ПЖ). При проведении статистического исследования наблюдаемые переменные были классифицированы как количественные и качественные. При этом использовались как параметрические, так и непараметрические статистики. Уместными в обоих случаях были частотные характеристики переменных. Расчеты производились с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 for Windows производства компании «StatSoft», а также приложения Excel Microsoft Office`2010.

Результаты

Расчитанный при ТРУЗИ объем ПЖ в среднем составлял $39,9 \pm 13,7$ см³. При ТРУЗИ у 29 пациентов (58%) в периферической зоне ПЖ определялись патологические участки, имеющие гипер- или гипоехогенную (смешанной экзогенности) структуру, которые мы отнесли к признакам злокачественной опухоли. У 19 больных (38%) опухоль при ТРУЗИ не визуализировалась. По результатам данного исследования в 6 случаях (12%) заболевание было расценено как местно-распространенное. По результатам трансректальной мультифокальной биопсии опухолевый процесс был выявлен в обеих долях ПЖ у 9 пациентов (18%), в правой доле – у 17 пациентов (34%) и в левой доле – у 24 пациентов (48%). По зонам долей органа аденокарцинома оказалась распределенной в таком соотношении: в базальном отделе правой доли в 14 случаях (28%), в центральном отделе – в 18 (36%), в апикальном отделе – в 17 (34%); в базальном отделе левой доли опухоль обнаружена в 16 случаях (32%), в центральном – в 17 (34%), в апикальном – в 12 (24%). По данным морфологического исследования сумма баллов по шкале Глисона колебалась от 2 до 9, составляя в среднем $5,5 \pm 1,2$.

При выполнении ЭДК было выявлено 27 участков гиперваскуляризации ткани ПЖ у 22 пациентов. У большинства пациентов – в 77% (17 из 22) – с выявленными участками гиперваскуляризации обнаружено только 1 пятно. Размер пятен колебался от 5,3 до 24,7 мм по длине в сагиттальной плоскости (L1), от 5,0 до 22,1 мм по высоте (L2) и от 5,0 до 24,6 мм по ширине (L3) во фронтальной плоскости. Зональное картирование выявленных участков гиперваскуляризации показало, что наиболее часто пятна гиперваскуляризации регистрировались в центральных отделах ПЖ. Сопряженность выявления участков гиперваскуляризации с наличием узла по данным ПРИ является статистически достоверной (Хи-квадрат Пирсона=8,5; df=1; p<0,01). У большинства пациентов с наличием пальпаторного уплотнения в ПЖ доплеровское сканирование находило пятно гиперваскуляризации. Оценка количественных показателей доплеровского исследования в группах с наличием и отсутствием узловых уплотнений также показала некоторые закономерности сочетания результатов этих методов. Все количественные показатели, фиксируемые при доплеровском исследовании, статистически достоверно различались в группах с наличием уплотнения по данным ПРИ и с его отсутствием. Так, например, максимальный размер участка гиперваскуляризации в сагиттальной плоскости при наличии пальпируемого узла ткани железы составил $6,9 [0; 16,1]$ мм. Тогда как в группе без уплотнения большинство (более 80%) пациентов не имели участков гиперваскуляризации, поэтому и оценка с помощью медианы и интерквартильного размаха показывает нулевые значения.

Мы оценили корреляционную связь различных показателей, регистрируемых при доплеровском сканировании, с выявленными по данным ПРИ узлами в ПЖ. Данные доплеровского исследования были представлены как количественными, так и качественными величинами. Корреляционный анализ с оценкой непараметрического коэффициента корреляции тау Кендалла показал наличие прямой статистически достоверной и умеренной по силе корреляционной связи между наличием уплотнений в

ПЖ и практически всеми показателями доплеровского сканирования. Наиболее тесная связь имеется с наличием участков гиперваскуляризации и их максимальными размерами. Оценка взаимосвязи между уровнем ПСА и показателями, регистрируемыми при доплеровском сканировании ПЖ, с использованием непараметрического корреляционного анализа и расчетом коэффициентов корреляции Спирмена и Кендалла показала отсутствие достоверных связей ($p > 0,05$). Факт выявления контакта участка гиперваскуляризации с капсулой железы также не имел достоверной связи с уровнем ПСА ($p > 0,05$): при наличии контакта концентрация ПСА равнялась 10,8 [7,5; 17,2] нг/мл, а при отсутствии контакта с капсулой – 10,3 [7,3; 21,4] нг/мл.

Анализ взаимосвязи находок доплеровского сканирования с суммой Глисона по данным мультифокальной биопсии ПЖ выявил наиболее тесную связь у таких параметров, как наличие участков гиперваскуляризации, наличие контакта такого участка с капсулой ПЖ и протяженность такого контакта. Во всех перечисленных случаях связь была умеренной по своей силе, прямой по направлению и статистически достоверной. Для дальнейшей оценки возможностей ЭДК в клиническом стадировании опухолевого процесса мы сформировали второй вариант клинической стадии, который учитывал данные доплеровского сканирования. Корректирование клинического диагноза на основании результатов доплеровского картирования привело к увеличению доли пациентов с местно-распространенной стадией заболевания с 12% до 46% (23 из 50 пациентов): 6 из 24 пациентов со стадией T2aN0M0, 3 из 8 пациентов со стадией T2bN0M0 и 8 из 10 пациентов со стадией T2cN0M0 переведены в группу пациентов со стадией рака T3aN0M0.

Результаты патоморфологического исследования

Во всех наблюдениях был диагностирован рак железистых структур простаты – аденокарцинома. В 14% наблюдений (7 случаев) выявлен мультифокальный характер роста опухоли, при этом степень дифференцировки опухолевых клеток по шкале Глисона колебалась от 2 до 9 баллов. У 19 пациентов (38%) в результате гистологического исследования материала отмечено присутствие периневральной инвазии, у 7 пациентов (14%) – лимфоваскулярной инвазии. Детальный анализ участков железы, в которых при доплеровском сканировании были обнаружены участки гиперваскуляризации, определил, что причиной этого являлся злокачественный процесс.

Для сравнения возможностей обычного ТРУЗИ и доплеровского исследования в клиническом стадировании РПЖ была проанализирована их связь с данными морфологического обследования. Установлено, что чувствительность доплеровского картирования по выявлению местно-распространенной формы оказалась достоверно выше, чем применение стандартного ТРУЗИ. Гиподиагностика местно-распространенной стадии по результатам доплеровского обследования составила лишь 10%. Это означает, что при применении метода доплеровского сканирования значительно уменьшается количество случаев занижения стадии опухолевого процесса, что является самой важной проблемой стадирования при стандартных видах диагностики. Именно занижение стадии рака является основным фактором, влияющим на прогноз результатов лечения. У рутинных методов этот негативный аспект проявляется достаточно часто (22%). Что касается завышения стадии (гипердиагностики) заболевания, которое чаще имело место при применении доплеровского исследования, то это обстоятельство менее значимо. Таким образом, наш опыт показывает, что при дополнительном применении в стандартной схеме диагностических методов трансректального ЭДК значительно снижаются отрицательные моменты, существующие в стадировании РПЖ.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о необходимости широкого внедрения в клиническую практику трансректального доплеровского картирования, при проведении которого в дополнение к рутинным методам возможности диагностики и эффективного стадирования РПЖ только повышаются.

Выводы

1. Наиболее типичной картиной сосудистых нарушений при РПЖ по данным доплеровского исследования является гиперваскуляризация линейным размером 5 мм и более, что подтверждается данными морфологического исследования в 91% случаев. В большинстве случаев (77%) наблюдается 1 участок гиперваскуляризации.
2. Наиболее значимыми доплерографическими критериями при проведении дифференциальной диагностики между стадиями РПЖ являются: наличие участка гиперваскуляризации, количество таких участков, размеры участка в 3-х измерениях, связь и протяженность контакта участка с капсулой ПЖ. Степень выраженности этих параметров достоверно различается ($p < 0,05$) в группах больных с локализованной и местно-распространенной формами заболевания.
3. Трансректальное ЭДК по диагностике стадий опухолевого процесса обладает точностью 66%, чувствительностью 90% и специфичностью 76%.
4. По сравнению с рутинными методами диагностики РПЖ энергетическое картирование, обладая такой же точностью, в 2,2 раза реже занижает стадию заболевания.

Литература

1. Безруков Е. А. Клинико-диагностический подход к стадированию рака простаты // *Фундаментальные исследования в урологии* : материалы Российской научной конференции с международным участием. Саратов, 2009. С. 38-43.
2. Bogdanov A., Veliev E., Okhunov Z. Efficacy of transrectal power doppler sonography in identification of extraprostatic extension // *Embracing Excellence in Prostate, Bladder and Kidney Cancer 27-29 November 2009*, p. – 11, Barcelona, Spain.
3. Кислякова М. В., Платицын И. В., Гажонова В. Е. Возможности ТРУЗИ с ультразвуковой ангиографией в оценке местного распространения рака предстательной железы // *Медицинский журнал «SonoAce-International»*. 2006. № 14.
4. Auvain J. L., Bourscheid D., Bloqueau P. Val of Power Doppler and 3D Vascular Sonography as a Method for Diagnosis and Staging of Prostate Cancer // *European Urology*. 2003. Vol. 44. P. 21-31.
5. Gajonova V., Zoubarev A., Chuprik-Malinovskaya T., Matyakin G. V 3-D Transrectal Contrast enhanced Power Doppler sonography in the follow up study during radiotherapy in prostate cancer // *RSNA*. 2000. Vol. 11. P. 346-347.